



①⑨ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 101 37 665 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 101 37 665.0  
㉔ Anmeldetag: 3. 8. 2001  
㉕ Offenlegungstag: 14. 11. 2002

㉙ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 12 N 13/00**  
H 01 F 13/00  
G 01 R 33/12  
G 01 N 27/72  
G 01 N 33/483

**DE 101 37 665 A 1**

⑥⑥ Innere Priorität:  
101 22 579. 2      09. 05. 2001

⑦① Anmelder:  
Hennes, Kilian, Dr., 78462 Konstanz, DE; Zwisler,  
Walter, Dr., 78462 Konstanz, DE

⑦④ Vertreter:  
Hiebsch und Kollegen, 78224 Singen

⑦② Erfinder:  
gleich Anmelder

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑤④ Vorrichtung und Verfahren zum Erfassen und Klassifizieren von biologischen Partikeln oder Molekülen

⑤⑦ Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Erfassen und Klassifizieren von in Lösung suspendierten magnetisierbaren Partikeln, insbesondere von biologischen Partikeln oder Molekülen, die mit den magnetischen Partikeln magnetisiert sind und in einer flüssigen Lösung durch ein Magnet-Wechselfeld geführt werden, mit Mitteln zum Erzeugen des mit einer Anregungsfrequenz oszillierenden Magnet-Wechselfeldes und Sensormitteln, die zum Zusammenwirken mit den magnetischen Partikeln und zum Detektieren eines Magnetisierungszustandes derselben ausgebildet sind, wobei den Sensormitteln elektronische Auswertmittel nachgeschaltet sind, die als Reaktion auf ein Detektionssignal der Sensormittel das Erfassen und Klassifizieren durchführen, wobei die Sensormittel mindestens eine separat von den Magnet-Wechselfeld-Erzeugungsmitteln vorgesehene Spulenordnung aufweisen, die zum Detektieren eines gegenüber der Anregungsfrequenz insbesondere ganzzahlig mehrfach höherfrequenten magnetischen Schwingungssignals der mit dem Magnet-Wechselfeld angeregten magnetischen Partikel ausgebildet ist.

**DE 101 37 665 A 1**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung nach dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1 sowie ein Verfahren zum Erfassen und Klassifizieren von in Lösung suspendierten magnetisierbaren Partikeln, insbesondere von biologischen Partikeln oder Molekülen, die mit magnetischen Partikeln magnetisiert sind und in einer flüssigen Lösung durch ein Magnet-Wechselfeld geführt werden.

[0002] Eine gattungsgemässe Vorrichtung ist aus der DE 199 39 208 bekannt. Hier werden die magnetisierbaren Partikel (nachfolgend auch: Beads) zunächst mit biologischen Partikeln konjugiert. Diese Konjugate durchfließen in einer Kapillare eine Spule mit Kern. Durch Induktivitätsänderungen in der Spule und die Änderung der Eigenfrequenz eines angeschlossenen Schwingkreises wird die Anzahl passierender Beadkonjugate ermittelt.

[0003] Die Klassifizierung magnetisierbarer Partikel erfolgt nach dem weiteren Stand der Technik gemäss WO 99/27369 durch Magnetisierung mit einem Magneten mit Ferritkern und Detektion der Magnetisierung von Konglomeraten (0,25 mm im Durchmesser) der Partikel mittels Sensorspulen, die im Magnetfeld angebracht sind. Hierzu müssen die Partikel auf einer manipulierbaren Trägersoberfläche aufgebracht werden. Diese wird durch den Spalt Elektromagneten mit zwei phasensensitiven Spulen geführt. Wird ein Partikel an den Spulen vorbeigeführt, so wird die Phasenverschiebung des Signals gemessen. Es wird nur die Grundfrequenz als Signal erfasst, Oberfrequenzen werden mittels Tiefpass-Filter eliminiert.

[0004] Die in der Praxis etablierten Technologien wie z. B. Durchflußcytometrie und Coulter-Counter als Anwendungsumgebungen der beschriebenen gattungsbildenden Technologien werden in der Medizin, Hygiene und Forschung z. B. zur Zählung von Bakterien und Blutzellen verwendet. Sie sind dabei aber entweder relativ ungenau (Koch'sches Plattengußverfahren), zeitaufwendig (mikroskopischen Verfahren), extrem kostenaufwendigen (Durchflußcytometrie) oder auf große Partikel wie Blutzellen limitiert (Coulter-Counter-Verfahren).

[0005] Das in der WO 99/27369 beschriebene Verfahren nebst entsprechender Vorrichtung hat den Nachteil, dass hier die Partikel auf eine Trägersoberfläche aufgebracht werden müssen und nicht direkt in Lösung gemessen werden können. Außerdem besteht die Problematik des Luftspaltes zwischen Probe und Sensorspule was die Nachweisbarkeit kleiner Partikelansammlungen verschlechtert.

[0006] Das Verfahren der Patentschrift DE 199 39 208 nutzt dagegen die Änderung der Eigenfrequenz eines an die Sensorspule angeschlossenen Schwingkreises beim Durchtritt von Beads durch die Spule. Hier ist die elektronische Auswertung relativ komplex, da nicht ein Signal mit einem Nullwert zu vergleichen ist, sondern unterschiedliche aber insgesamt hohe Amplituden zweier Signale zu verrechnen sind.

[0007] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, Möglichkeiten zu schaffen, die Anregungsfrequenz in einfacher Weise von den Resonanzfrequenzen im Wechselfeld der Sensorspule zu trennen. Es sollten insbesondere die Sensorspulen im Vergleich zu dem anregenden Magneten in der Größe minimiert werden, um diese so der Größenordnung des Resonanzsignals anzupassen.

[0008] Damit soll die Nachweisgrenze des Standes der Technik beim Klassifizieren von mit biologischen Partikeln und/oder Molekülen (im Weiteren nur noch als biologische Partikel bezeichnet) verbundenen magnetisierbaren Beads wesentlich herabgesetzt werden, indem ein deutlicheres analoges Signal, mit geringerem Störanteil für die digitale

Auswertung bereitgestellt wird.

[0009] Die Aufgabe wird durch die Vorrichtung nach dem Hauptanspruch gelöst, vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen beschrieben.

[0010] Erfindungsgemäss werden die Beads durch ein oszillierendes Magnetfeld angeregt. Die Resonanz auf die oszillierenden magnetischen Momente der angeregten Beads wird mit separaten Sensorspulen gemessen. Dabei werden die Beads durch solche Frequenzen klassifiziert, welche größer als die Anregungsfrequenz sind.

[0011] Im Rahmen der Erfindung ist es insbesondere vorgesehen, die Sensorspule separat und miniaturisiert (im sub-Millimeterbereich) auszubilden, während der anregende Elektromagnet eine Größe von mehreren cm haben kann, um ein starkes anregendes Feld zu erzeugen. Als "separat" im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist dabei die physische Trennung von Magnetspule für das Magnet-Wechselfeld von der Spulenordnung für die Sensormittel zu verstehen, die zudem bevorzugt über getrennte Zuleitungen angesteuert werden.

[0012] Die zu detektierenden Konjugate bestehen typischerweise aus Beads und biologischen Partikeln, wie Bakterien, Blutzellen, Zellbestandteilen, Viren oder Molekülen. Beads sind vor allem Kügelchen mit Durchmessern von 10 nm bis 10 µm aus superparamagnetischem Material ohne magnetischem Gedächtnis (z. B. silanisiertes Eisenoxid, Magnetit) und meistens einer biologisch inerten Matrix (z. B. Polystyren oder Dextran, crosslinked) mit oder ohne Beschichtung von funktionellen Gruppen wie -COOH bzw. -NH<sub>2</sub> oder mit Proteinbeschichtungen wie Protein A, mit einer Massendichte von 1–10 g/cm<sup>3</sup> und mit einer Magnetisierbarkeit von z. B. 30 emu/g. Die Beads werden mit biologischen Partikeln über Antikörperfragmente, Gen-Sonden oder Viren konjugiert.

[0013] Die Konjugate aus Beads und biologischen Partikeln sollen gemäss günstiger Weiterbildungen der Erfindung die Sensorspule oder ein eng angeordnetes Paar von Sensorspulen in optimiertem räumlichem Verhältnis in einem 10–100 µm dicken Kanal im Innern einer Multilayerplatine durchfließen, um durch die größere räumliche Nähe der Beads zu der/den Sensorspule/n ein stärkeres Signal zu ergeben. Anstelle des Nachweisprinzips vom Stand der Technik über die Induktivitätsänderung einer Spule soll die Resonanz der Beads auf ein typischerweise sinusförmig oszillierendes, starkes Magnetfeld gemessen werden, wobei die Magnetisierung der Beads annähernd rechteckförmig erfolgt und entsprechend die Erzeugung (zur nachfolgenden Detektion im Rahmen der Erfindung) von Oberwellen bewirkt.

[0014] Das anregende Magnetfeld soll bevorzugt durch die Aufhebung des Wechselfelds bei Parallelschaltung der Sensorspule mit einer zweiten spiegelbildlich im Feld angeordneten Spule – die nicht von Beads durchflossenen ist – nicht miterfasst werden (Gradiometerkonfiguration). Die Resonanz der Frequenz, mit welcher die Beads angeregt wurden, im Signal der durchflossenen Sensorspule wird erfindungsgemäss durch einen (Hochpass-)Filter entfernt. Die markierten biologischen Partikel werden durch die Resonanzfrequenzen charakterisiert, welche ein Mehrfaches der Anregungsfrequenz betragen bzw. welche sich aus der digitalen (Sättigungs-)Magnetisierung der Beads ergeben. Die Oberfrequenz-Signale werden mit der Spulenordnung erfasst, mittels geeigneter Elektronik ausgewertet und mittels angeschlossenen PC gezählt.

[0015] Weitere Vorteile, Merkmale und Einzelheiten der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung bevorzugter Ausführungsbeispiele sowie anhand der Zeichnungen; diese zeigen in:



[0016] **Fig. 1** eine Prinzipiansicht gemäss einer ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung mit auf einem Elektromagnetkern sitzender Spulenordnung

[0017] **Fig. 1a** eine alternative Ausführungsform mit planarer Sensorspule;

[0018] **Fig. 1b–1d** mögliche weitere Ausführungsformen

[0019] **Fig. 2a** ein Wickelschema zur Verdeutlichung der Ausführungsform gemäss **Fig. 1d**;

[0020] **Fig. 2b–2d** Ansichten einer Multilayerplatine zur Realisierung einer Ausführungsform der Erfindung; und

[0021] **Fig. 3** eine beispielhafte Magnetisierungskennlinie.

[0022] In einem ersten Ausführungsbeispiel werden zunächst Kolibakterien aus Trinkwasser mittels primären Antikörpern mit monovalenten Komplexen aus jeweils einem Fab-Fragment eines sekundären Antikörpers und einem Bead der Größe  $<50\text{ }\mu\text{m}$  verbunden. Eine beispielhafte Magnetisierungskennlinie (Hysteresis-Kurve) ist in **Fig. 3** dargestellt. Die Konjugate werden in einer geeigneten Vorrichtung gereinigt und aufkonzentriert (siehe DE 199 39 208). [0023] Die so erzeugten Konjugate werden über eine Piezopumpe in die Kapillare (A) einer Multilayerplatine (**Fig. 2b–d**) gepumpt, deren einzelne Lagen bis  $0,05\text{ mm}$  dünn sein können. Diese Platine enthält eine oder mehrere parallele, durch Ätztechnik erzeugte planare Sensorspulen aus Kupfer. Eine Kapillarleitung in der Multilayerplatine führt die Konjugate durch das Zentrum (30) einer Sensorspule (1) oder zwischen den Zentren mehrerer Sensorspulen hindurch. Die Kapillarleitung kann z. B. auf eine Breite von  $50\text{ }\mu\text{m}$  in das Basismaterial geätzt werden, bevor diese Lage mit weiteren Lagen verpresst wird. Die Achsen der Sensorspulen müssen so angeordnet sein, dass sie im Spalt eines C-förmigen Elektromagneten angeordnet sind UND parallel zu dessen Feldlinien im Spalt ausgerichtet sind (**Fig. 1a bis 1d**).

[0024] Dieser C-förmige Elektromagnet erzeugt ein sinusförmig oszillierendes Magnetfeld beispielsweise in der Größenordnung von  $>100\text{ kHz}$ . Hierbei muß die Anregungsfrequenz so groß sein, daß die Dauer einer Schwingung deutlich kürzer ist als die durchschnittliche Zeitspanne, während der die relative Rotationsbewegung (bei Raumtemperatur aufgrund der Brown'schen Molekularbewegung) eines konjugierten Bead weniger als 1% beträgt. Der Elektromagnet sollte über einen (Ferrit-)Kern (**Fig. 1; 50**) verfügen dessen Enden zum Spalt hin konisch zugespitzt sind (**Fig. 1a bis 1d; 54**). So kann im Spalt die Felddichte erhöht werden. Dabei muß die Amplitude der Magnetisierung so groß sein, dass Beads beim Durchfließen der Sensorspule (1) sättigend magnetisiert werden. Diese Sättigung wird bei typischerweise verwendeten Beads bei  $80\text{ [emu/g]}$  sicher erreicht (**Fig. 3**). An einem Widerstand (60) in Serie mit der/den Sensorspule/n kann die Wechselspannung abgenommen werden. In einer geeigneten Elektronik mit Hochpass-Filter wird aus diesem Signal die Frequenz des anregenden Magnetfeldes herausfiltriert. Das übrige Spektrum dieses analogen Signals dient nach der Umwandlung in ein digitales Signal der Quantifizierung von Einzelsignalen mit charakteristischem Frequenzspektrum, charakteristischer Amplitude und einer Dauer, welche der Verweildauer der Konjugate in/an den Sensorspulen entspricht.

[0025] Die Anzahl der Signale entspricht der Anzahl der mit Beads markierten Kolibakterien in dem Volumen von Trinkwasser, welches während der Dauer der Signalerfassung mittels einer Piezopumpe mit z. B.  $50\text{ }\mu\text{m}$  Kanaldurchmesser durch den Multilayer gepumpt wurde.

[0026] Die Fertigung der Sensorspulen in Multilayertechnologie erfolgt gemäß **Fig. 2b bis 2d** (korrespondierend zu den Schemata in **Fig. 1b bis 1d**) In Basismaterial (20), z. B.

PTFE oder Epoxidharz wird mittels Laserstrahl lineare und außerhalb des Spulenbereichs gebogene Niveaufräsen mit einer Breite und Tiefe von ca.  $50\text{ }\mu\text{m}$  vorgenommen werden. An Enden der Fräsung, die in Bohrungen durch eine Lage Basismaterial münden, werden schalenförmige Vertiefungen (31) angebracht, um hydrodynamische Belastungen der Proben zu minimieren. Die entstandenen Rillen (A und B) werden mit nichtfließendem (no-flow) Prepreg (32) der Dicke  $<50\text{ }\mu\text{m}$  verschlossen. In eine aufliegende  $<80\text{ }\mu\text{m}$  dicke Kupferschicht wird eine planare Spirale (1) bzw. eine Leiterbahn von der Spulenmitte an deren Rand geätzt. Die Leiterbahnen werden als Mikrofeinstleiter ( $<80\text{ }\mu\text{m}$  Breite und  $17\text{ }\mu\text{m}$  Höhe) ausgebildet. Die geätzten Spulen werden mittels "blind via" (3) oder "end via" (4) in der Mitte mit der Leiterbahn (**Fig. 1a; 5**) durchkontaktiert. Das Basismaterial mit der Spule und das obere (und ggf. untere) Basismaterial mit Niveaufräsung werden verpresst.

[0027] Bei der Ausführung mit einer Spule (**Fig. 1b**) wird der Mitte der Spule von oben oder unten eine Bohrung (30) bis an das Ende der einen Niveaufräsung angebracht und von aussen verschlossen (22). Suspensionen von mit Beads markierten biologischen Partikeln werden durch Fräsung (A) zur Spulenmitte geführt und durch Fräsung (B) wieder abgeführt. Bei einer strömungsmechanisch streßfreieren Ausführung, mit 2 übereinanderliegenden Spulen und keinen engen Kurven des Probenflusses, (**Fig. 1c**) entfällt die Bohrung durch die Mitte einer Spule. Dagegen wird auf einen geätzten Kanal eine weitere Lage Basismaterial mit Spule aufgepresst. Mittels "end-vias" (4,7) werden die Spulen derart angeschlossen, daß sich ihre Messsignale addieren. Die Partikel werden in einer geraden Kapillare durch die verschlossene Niveaufräsung (A) des Multilayer gepumpt. In einer weiteren Ausführung in Gradiometerkonfiguration (mit gegenläufig gewickelten, identisch bemessenen Spulen) wird mit der oben beschriebenen Spule oder dem beschriebenen Spulenpaar eine spiegelbildliche Spulenordnung in Reihe geschaltet. Dabei entfällt aber bei dem spiegelbildlichen Anteil der Reihenschaltung der Durchfluß mit markierten Partikeln. Durch diese Anordnung (**Fig. 1d**) heben sich die entgegengesetzten Resonanzen der Sensorspulen auf das anregende Feld des C-förmigen Elektromagneten auf und nur die Resonanz auf die magnetischen Momente der Beads werden als Signal erfasst. Die spiegelbildlichen Sensorspulen können entweder direkt neben den durchflossenen Sensorspulen auf dem selben Basismaterial aufgebracht werden oder wie in **Fig. 2d** gezeigt in größerer Entfernung ( $>1\text{ mm}$ ) unterhalb der durchflossenen Spule angeordnet sein.

[0028] Auf beiden Seiten der Multilayer kann eine bis zu  $5\text{ }\mu\text{m}$  dünne Metallschicht (33) zur Abschirmung des anregenden Magnetfeldes mit zentraler Durchlaßöffnung (34) aufgebracht werden.

[0029] Auf den Multilayer kann in direktem Kontakt eine Piezopumpe angebracht werden um eine Integration der Bauelemente zu erreichen. Die Piezopumpe fördert beispielsweise  $100\text{ }\mu\text{l}$  pro Minute. Es können Pumpenteile aus einer äußeren Lage des Multilayers mittels Lasertechnologie gefertigt sein. Eine solche Einheit wird in verschiedenen Abmessungen der Spulen und Kapillardurchmesser als Verschleißteil gefertigt. Zum schnellen Ein- und Ausbau eignet sich eine Steckverbindung.

[0030] Eine solche Steckverbindung besteht aus zwei gegenüberliegenden, schlitzförmigen Führungen in welche der planare Multilayer eingeführt wird, aus den Schleifkontakten (**Fig. 2b bis 2d; 9**), die mit elektrischen Leitern in den Schlitten kontaktieren und aus Stützen zwischen den Führungsschlitten oder aus Öffnungen in den Schlitten. Die Öffnungen oder Stützen münden beim Einbau in die Öff-

nungen der Leitungen (A) und (B) bzw. der Ein- und Ausgänge des Kanals (A) in den Multilayern und werden mit Dichtungen versehen.

[0031] In einer weiteren Ausführungsform wird vor dem Eintritt in die Spule- bzw. zwischen die Spulen – mittels einer Hüllflußzelle der Strom der markierten biologischen Partikel mit einem rohrförmigen Strom von Hüllflüssigkeit umgeben und strömt laminar durch den Multilayer.

[0032] Der anregende C-förmige Elektromagnet wird durch geeignetes Material magnetisch abgeschirmt, wobei ein äußerer Schlitz das Einführen der Spule in der Multilayerplatte in den Spalt zwischen die konisch zugespitzten Enden (54) des Magnetkernes des Elektromagneten ermöglicht.

#### Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Erfassen und Klassifizieren von in Lösung suspendierten magnetisierbaren Partikeln, insbesondere von biologischen Partikeln oder Molekülen, die mit den magnetischen Partikeln magnetisiert sind und in einer flüssigen Lösung durch ein Magnet-Wechselfeld geführt werden, mit

Mitteln zum Erzeugen des mit einer Anregungsfrequenz oszillierenden Magnet-Wechselfeldes und Sensormitteln, die zum Zusammenwirken mit den magnetischen Partikeln und zum Detektieren eines Magnetisierungszustandes derselben ausgebildet sind, wobei den Sensormitteln elektronische Auswertmittel nachgeschaltet sind, die als Reaktion auf ein Detektionssignal der Sensormittel das Erfassen und Klassifizieren durchführen,

**dadurch gekennzeichnet**, dass die Sensormittel mindestens eine separat von den Magnet-Wechselfeld-Erzeugungsmitteln vorgesehene Spulenordnung aufweisen, die zum Detektieren eines gegenüber der Anregungsfrequenz insbesondere ganzzahlig mehrfach höherfrequenten magnetischen Schwingungssignals der mit dem Magnet-Wechselfeld angeregten magnetischen Partikel ausgebildet ist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Spulenordnung in einem einem Spaltbereich eines das Magnet-Wechselfeld erzeugenden Elektromagneten als Magnet-Wechselfeld-Erzeugungsmittel benachbarten Kernabschnitt des Elektromagneten gebildet ist und eine Wickelachse von Spulen der Spulenordnung senkrecht zu einer durch den Spalt beschriebenen Spaltfläche steht.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Spulenordnung als mindestens eine, bevorzugt auf einem Träger realisierte Planarspule ausgebildet und in einem Spaltbereich eines das Magnet-Wechselfeld erzeugenden Elektromagneten als Magnet-Wechselfeld-Erzeugungsmittel angeordnet ist.

4. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Spulenordnung als Paar von einander plan gegenüberliegenden Planarspulen ausgebildet und bevorzugt so verschaltet ist, dass eine Kompensationswirkung für einen Einfluss des Magnet-Wechselfeldes mit der Ausgangsfrequenz auf die Spulenordnung erreicht wird.

5. Vorrichtung nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Planarspule mittels einer auf dem Trägermaterial vorgesehenen Leiterschicht realisiert ist.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die mindestens eine Planarspule mittels einer Multilayerplatte als Trägerma-

terial realisiert ist und in der Multilayerplatte ein Kanal oder eine Durchtrittsöffnung für die flüssige Lösung gebildet ist.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Spulenordnung und eine Führung für die flüssige Lösung so ausgebildet sind, dass die magnetischen Partikel die Spule durchfließen.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die magnetischen Partikel zwischen einer Mehrzahl von Spülen hindurchfließen.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, gekennzeichnet durch Mittel zum Abschirmen der Spulenordnung gegenüber dem Magnet-Wechselfeld der Magnet-Wechselfeld-Erzeugungsmittel.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Auswertmittel eine Hochpassanordnung aufweisen, die zum Filtern von Signalen der Anregungsfrequenz ausgebildet ist.

11. Verfahren zum Erfassen und Klassifizieren von in Lösung suspendierten, magnetisierbaren Partikeln, insbesondere von biologischen Partikeln oder Molekülen, die mit den magnetisierbaren Partikeln magnetisiert sind und in einer flüssigen Lösung durch ein Magnet-Wechselfeld geführt werden, insbesondere Verfahren zum Betreiben der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, mit den Schritten:

- Erzeugen des Magnet-Wechselfeldes mit einer Anregungsfrequenz,
- Leiten der flüssigen Lösung durch das Magnet-Wechselfeld,
- Detektieren eines Magnetisierungszustandes der magnetischen Partikel mittels einer Spulenordnung, welche separat von das Magnet-Wechselfeld erzeugenden Spulen eines Elektromagneten gebildet ist, und
- Auswerten eines Detektions-Ausgangssignals der Spulenordnung zum Erfassen und zum Klassifizieren, wobei gegenüber der Anregungsfrequenz höhere spektrale Frequenzkomponenten des Detektionssignals berücksichtigt und ausgewertet werden.

12. Verfahren nach Anspruch 11, gekennzeichnet durch den Schritt des Filterns des Detektions-Ausgangssignals der Spulenordnung mittels einer Hochpass-Filterfunktion zum Ausfiltern einer der Anregungsfrequenz entsprechenden spektralen Komponente.

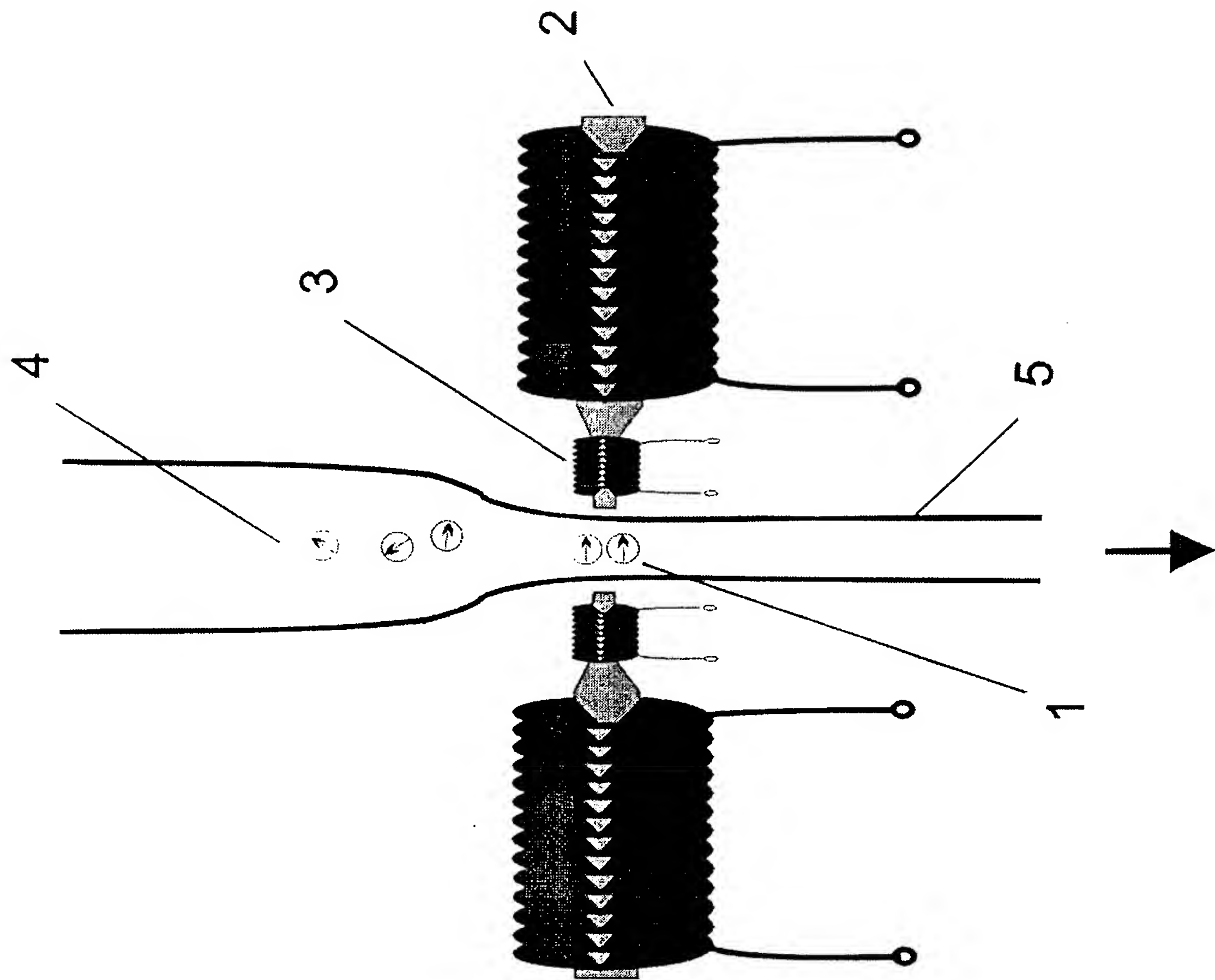
---

Hierzu 9 Seite(n) Zeichnungen

---

- Leerseite -

Fig. 1





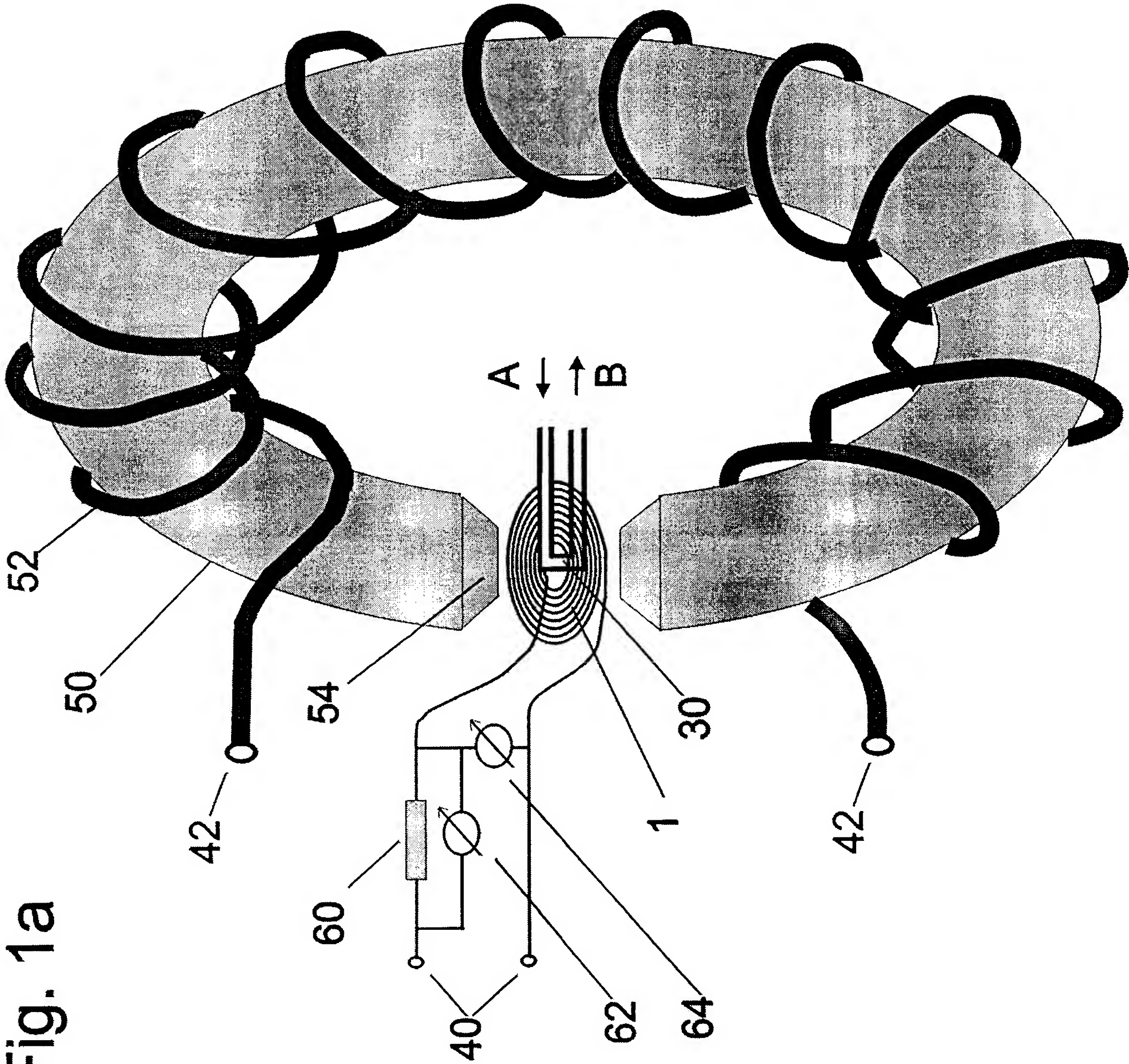


Fig. 1a

Fig. 1b

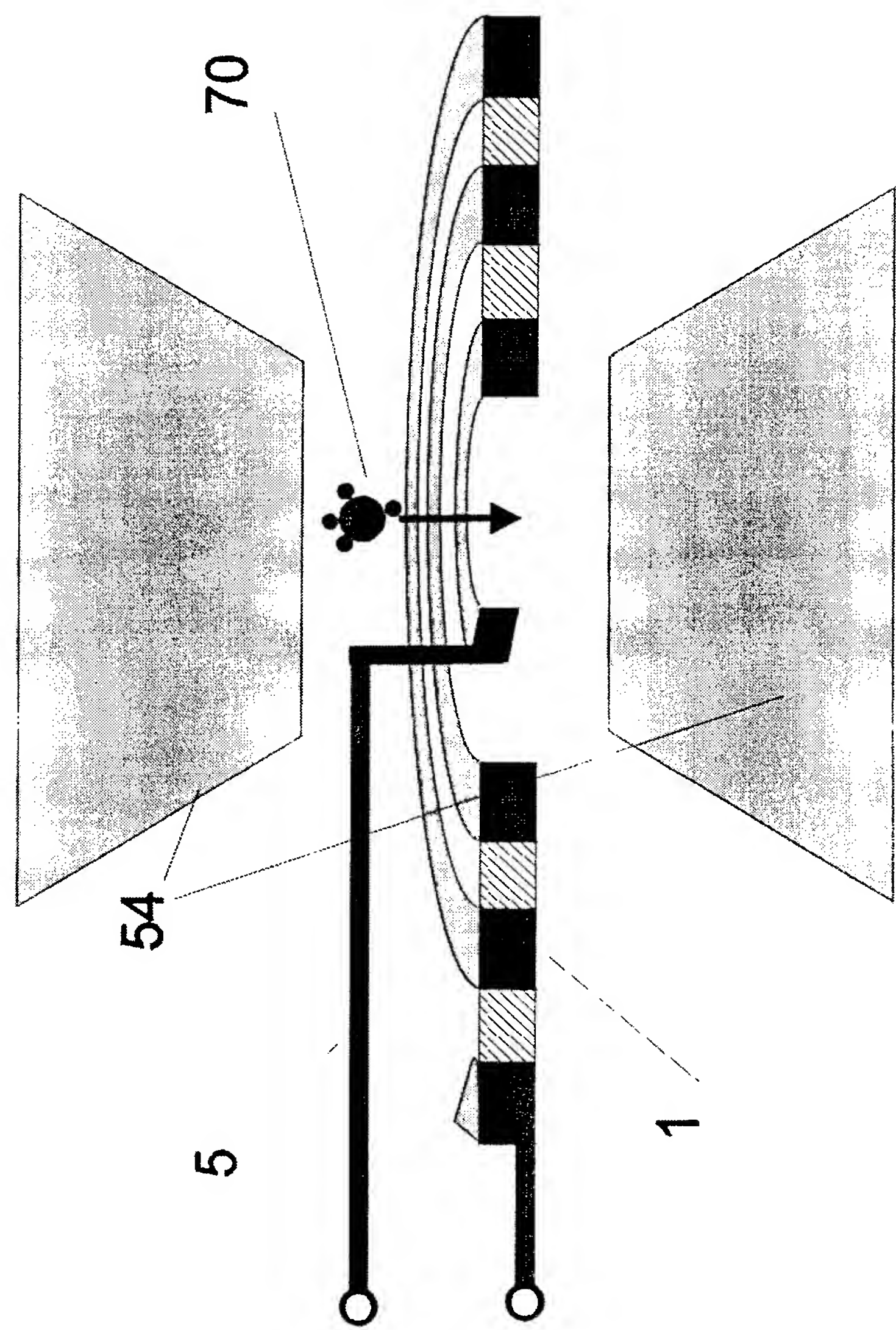
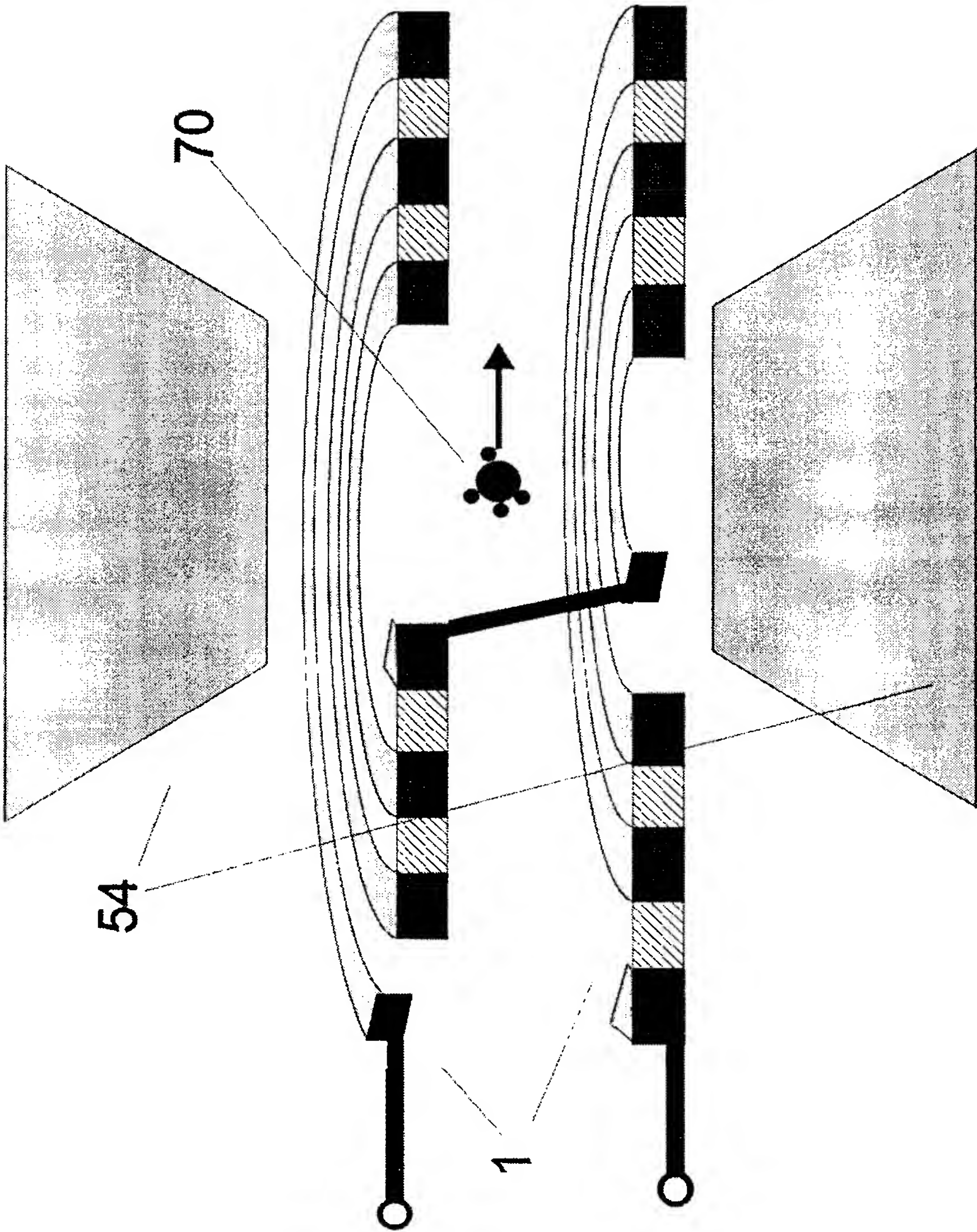




Fig. 1c



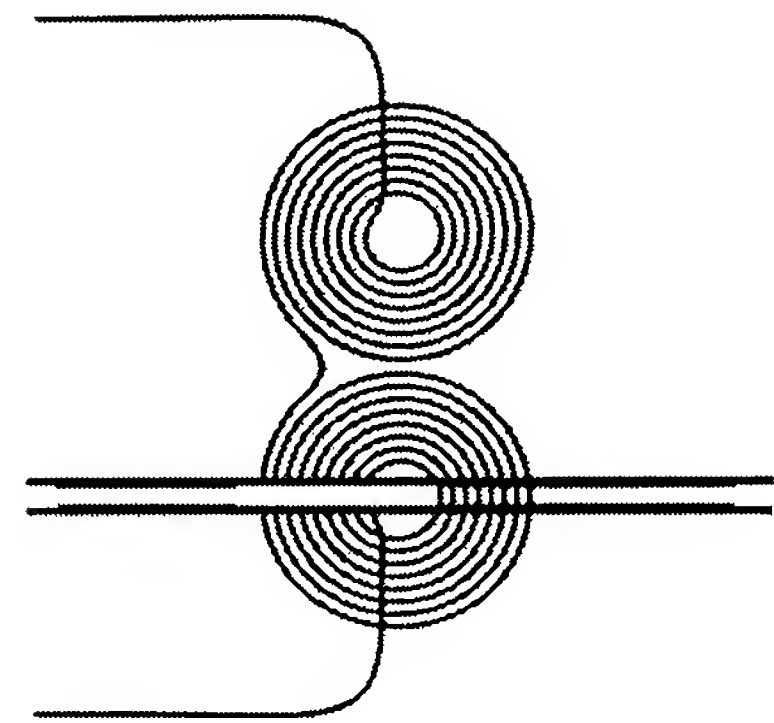


Fig. 2a

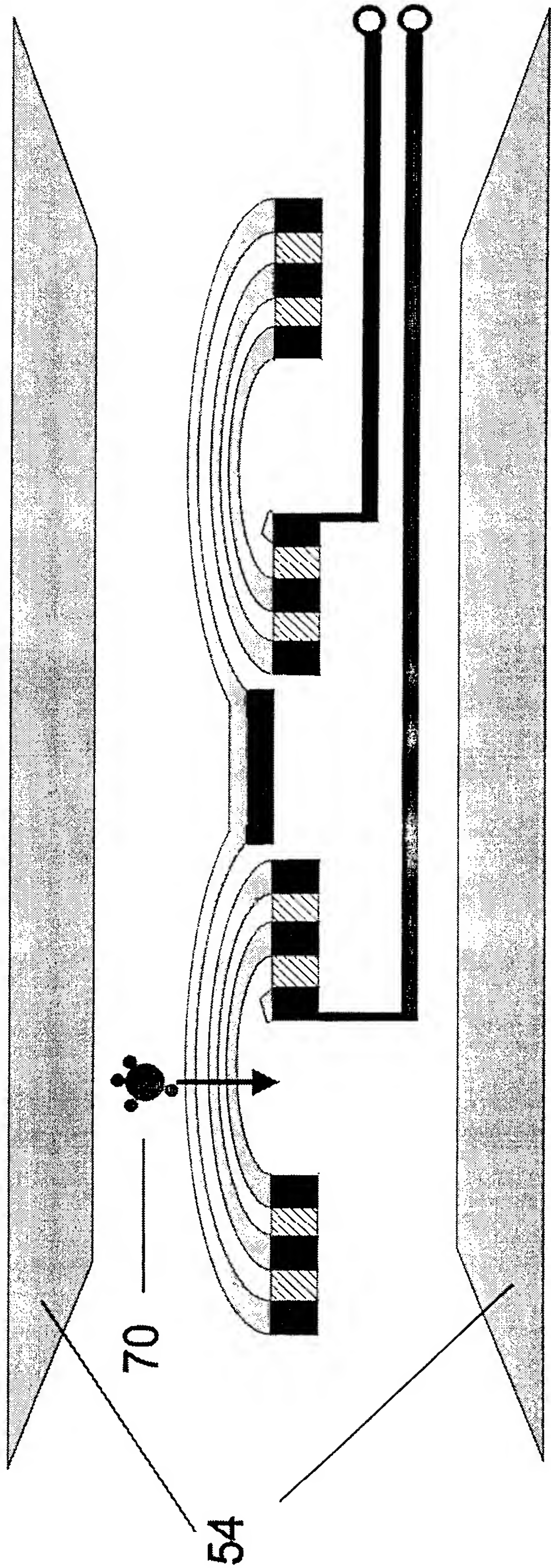


Fig. 1d

Fig. 2b

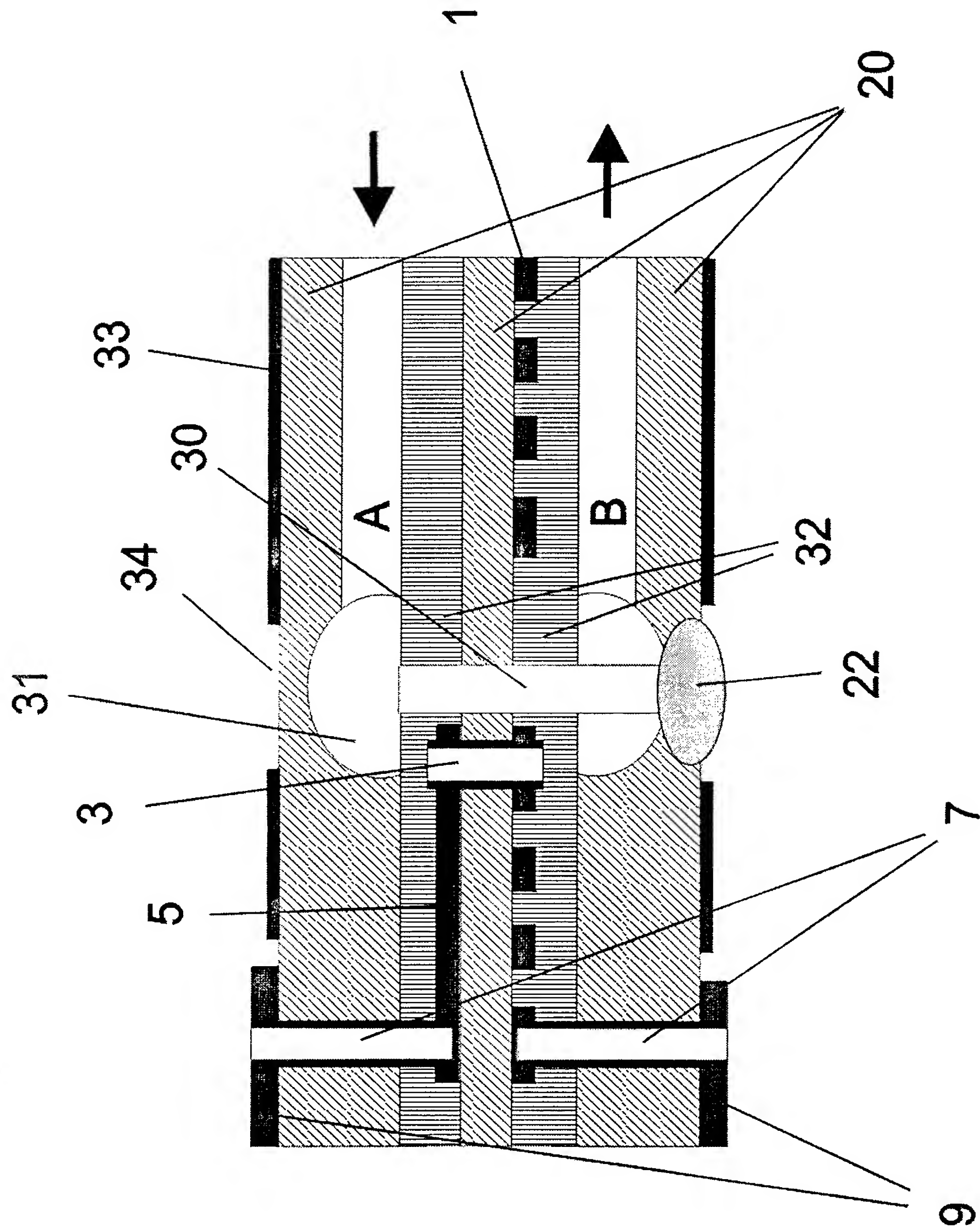




Fig. 2c

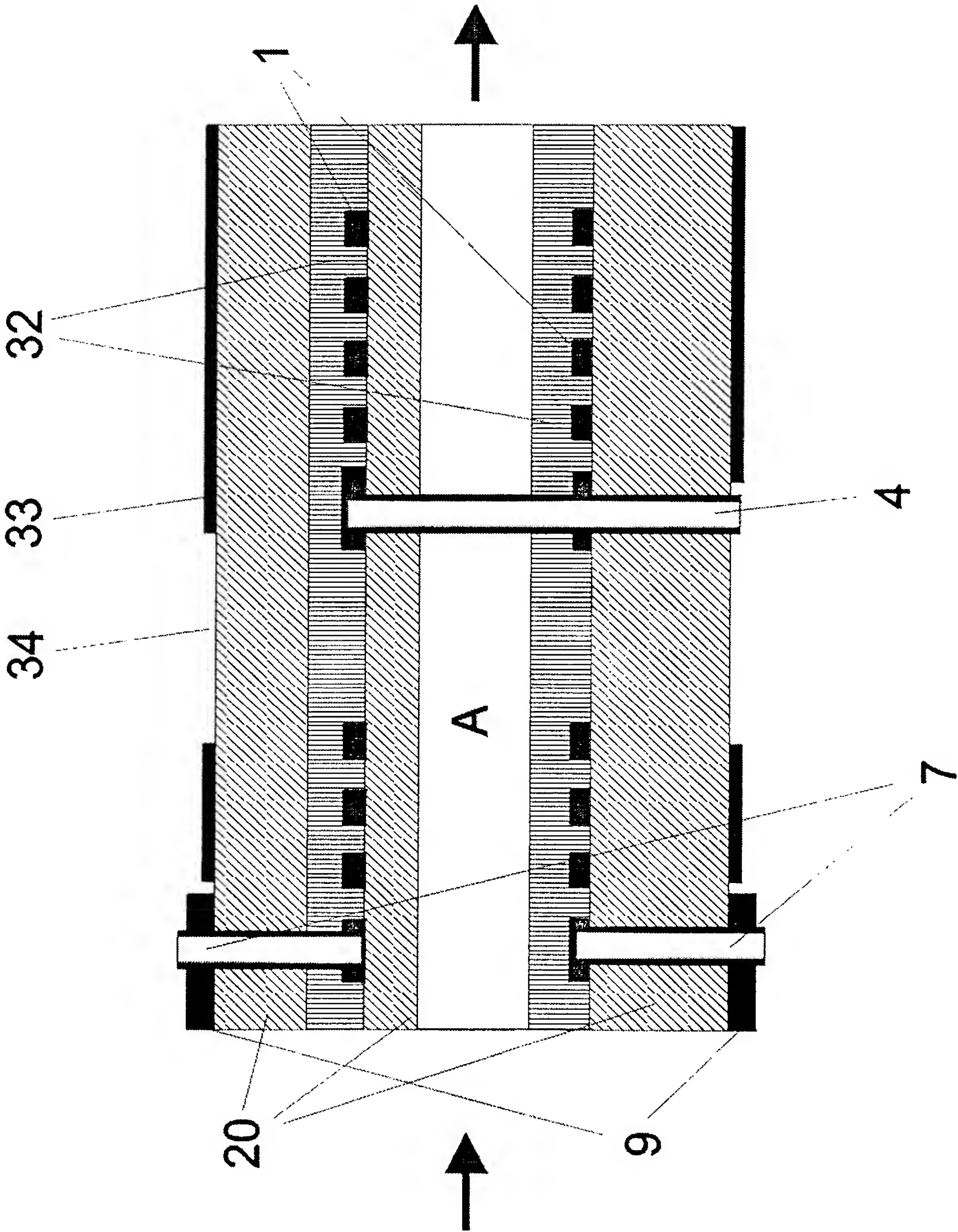


Fig. 2d

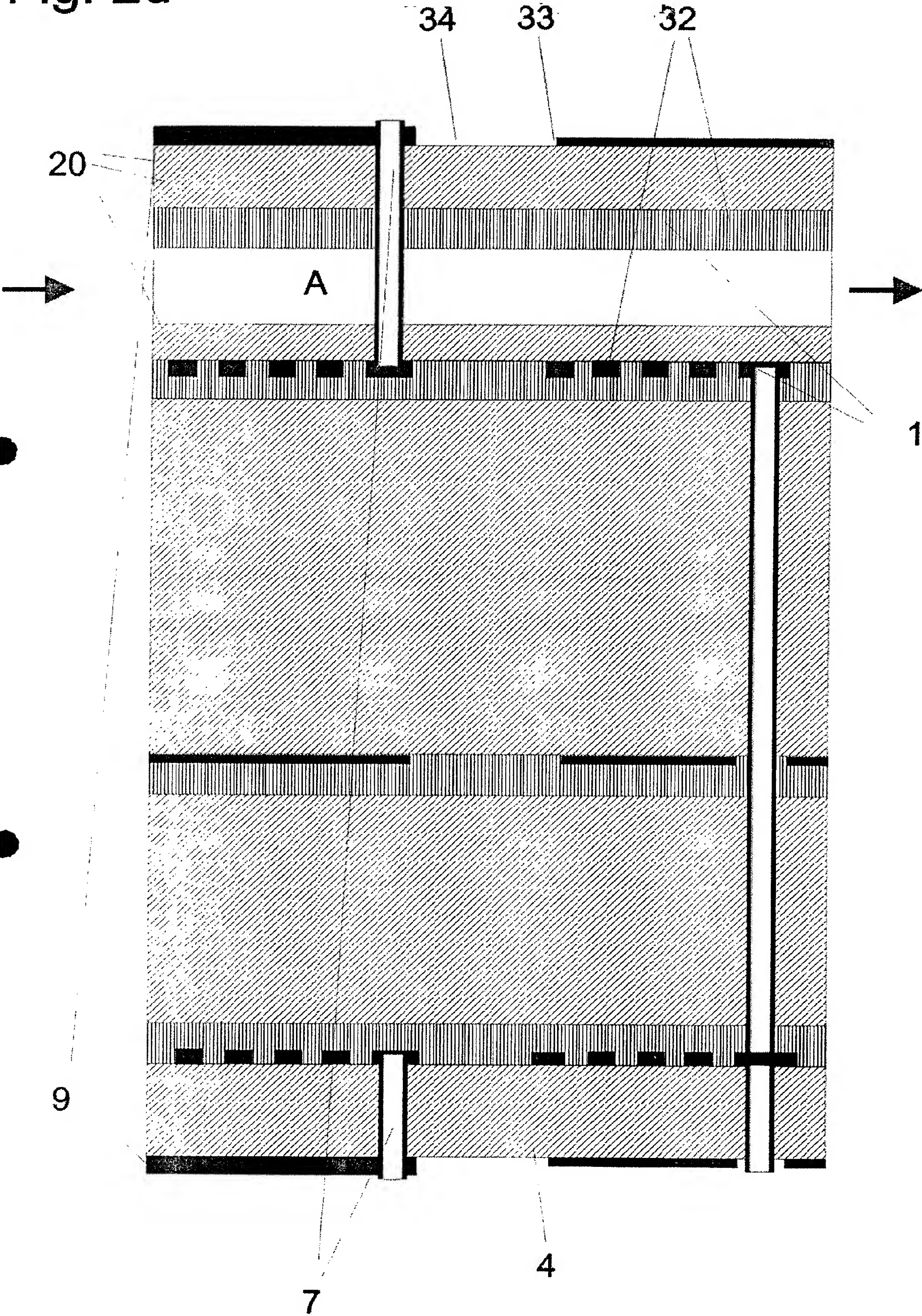


Fig. 3

